

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 31 March 2000 (31.03.00)	
<b>International application No.</b> PCT/JP99/04550	<b>Applicant's or agent's file reference</b> M1-105PCT
<b>International filing date (day/month/year)</b> 24 August 1999 (24.08.99)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 24 August 1998 (24.08.98)
<b>Applicant</b> KADOMATSU, Kenji et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

22 February 2000 (22.02.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Maria Kirchner Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

9/263586  
Translation  
5020

PATENT COOPERATION TREATY

09/762586

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M1-105PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/04550	International filing date (day/month/year) 24 August 1999 (24.08.99)	Priority date (day/month/year) 24 August 1998 (24.08.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/00, 48/00, 31/70, 9/00, C12N 15/19		
Applicant MEIJI MILK PRODUCTS CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>          </u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 22 February 2000 (22.02.00)	Date of completion of this report 03 August 2000 (03.08.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04550

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04550

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2,3,5	YES
	Claims	1,4,6	NO
Inventive step (IS)	Claims	2,3,5	YES
	Claims	1,4,6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

## • Documents cited in the ISR

Document 1: Isolation and identification of midkine and pleiotrophin in bovine follicular fluid, (OHYAMA, Y., et al.), Mol. Cell. Biol., 1994, Vol. 105, pages 203-208

Document 2: JP, 8-27021, A (Mitsui Toatsu K.K.), 30 January, 1996 (30.01.96)

## • Newly added document

Document 3: Pharmacologic roles of heparin and glucocorticoids to prevent restenosis after coronary angioplasty, (BERK, B.C., et al.), J. Am. Coll. Cardiol., May 1991, Vol. 17, No. 6, Suppl. B, pages 111B-117B

## • Explanation

Document 3 discloses the fact that the vascular restenosis that occurs for example after a PTCA operation is caused by abnormal multiplication of smooth muscle cells, and that heparin – which inhibits the multiplication of smooth muscle cells – is useful in the treatment of restenosis. According to page 11 of the description of the present application, heparin is a compound that inhibits the function of midkine (MK).

The inventions of claims 1, 4 and 6 are thus considered not to be novel.

Document 1 [Fig. 3; page 207, right column, paragraphs 2-4] discloses the fact that MK promotes the multiplication of smooth muscle cells, and the fact that it is present in the vascular system. However, there are no disclosures or suggestions in this document to the effect that MK is the main cause of multiplication of smooth muscle cells in the case of the specific medical disorder vascular restenosis. It is thus considered that a person skilled in the art would not be able to predict what the result of inhibiting MK would be in the case of vascular restenosis.

Moreover, document 2 discloses the fact that MK and peptide fragments having an MK agonistic effect are effective in treating vascular restenosis, whereas in the present application a compound that inhibits the function of MK is used as the active ingredient. Consequently, even though there may be doubts concerning the backing up of the inventions of the present application (see box VIII), it is still considered that said inventions are not obvious.

The inventions of claims 2, 3 and 5 are thus considered to involve an inventive step.

The inventions of all of claims 1-6 are considered to have industrial applicability.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04550

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully Supported by the description, are made:

A. It could be judged that the inventions of the present application are insufficiently backed up in terms of the following points.

(1) Regarding the inventions of claims 1-6, which concern drug compositions, a comparison is made between MK-knockout mice and wild type mice with regard to the newly created vascular inner membrane.

On the other hand, document 2 cited in box V discloses the fact that, the fact that MK and agonists thereof treat vascular restenosis, has been verified *in vivo* through catheter injury experiments, along with the specific physiological mechanism (PAI-I activation).

The experiments of document 2 involve direct means, and may possibly refute the proposed treatment mechanism involving MK inhibition for the inventions of the present application, which has only been verified by indirect means. It is thus considered that the proposed cause-and-effect relationship between inhibition of the function of MK and treatment of vascular restenosis is not sufficiently backed up in the description of the present application.

(2) Moreover, there is no concrete backing up of the inventions of claims 1-4 and 6 in the description, for example a working example verifying the actual therapeutic effects of 'compounds that inhibit the function of MK'. Since, as is described in (1) above, there are insufficient disclosures in the description of the present application concerning the cause-and-effect relationship between inhibition of the function of MK and treatment of vascular restenosis, it could be judged that there is also insufficient backing up of the therapeutic effects of 'compounds that inhibit the function of MK'.

B. It could be judged that the inventions of the present application are unclear in terms of the following point.

With regard to the range of compounds that are included in 'compounds that inhibit the function of MK', the only examples given in the description are heparin, MK neutralizing antibodies and Human Ryudocan, and a person skilled in the art could not immediately conclude what other such compounds exist.

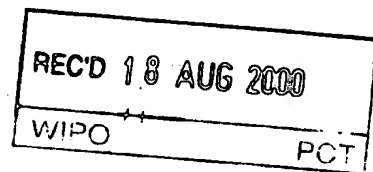
31

9/763586

## 特 許 協 力 条 約


PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 M1-105PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/04550	国際出願日 (日.月.年) 24.08.99	優先日 (日.月.年) 24.08.98
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K45/00, A61K48/00, A61K31/70, A61K9/00, C12N15/19		
出願人(氏名又は名称)  明治乳業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。	
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。	
<input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。	
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。	
I	<input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎
II	<input type="checkbox"/> 優先権
III	<input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
IV	<input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如
V	<input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
VI	<input type="checkbox"/> ある種の引用文献
VII	<input type="checkbox"/> 国際出願の不備
VIII	<input checked="" type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 22.02.00	国際予備審査報告を作成した日 03.08.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)	4C 9639
	新留 豊 	
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

## 1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                          |            |         |        |                      |
|--------------------------|------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |
|                          |            |         |        |                      |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 付の書簡と共に提出されたもの       |
|                          |            |         |        |                      |
| <input type="checkbox"/> | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの       |
|                          |            |         |        |                      |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☒ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	2, 3, 5	有
	請求の範囲	1, 4, 6	無
進歩性 (IS)	請求の範囲	2, 3, 5	有
	請求の範囲	1, 4, 6	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-6	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

## ・国際調査報告に引用された文献

文献1: OHYAMA, Y. et al., 'Isolation and identification of midkine and pleiotrophin in bovine follicular fluid'  
Mol. Cell Biol., 1994, Vol. 105, p. 203-208

文献2: J P、8-27021, A (三井東圧株式会社),  
30. 1月. 1996 (30. 01. 96)

## ・新たに追加される文献

文献3: BERK, BC, et al., 'Pharmacologic roles of heparin and glucocorticoids to prevent restenosis after coronary angioplasty'  
J Am Coll Cardiol., 1991 May, Vol. 17 No. 6 Suppl B, pp. 111B-117B

## ・説明

文献3には、平滑筋細胞(smooth muscle cells)の異常増殖がPCTA術後などに起こる血管再狭窄(restenosis)の原因となっており、該平滑筋細胞の増殖を抑制するヘパリンが、再狭窄の治療に有用であることが記載されている。本願明細書第11頁によれば、ヘパリンはミッドカイン(MK)の機能を阻害する化合物に該当する。  
よって、請求の範囲1, 4, 6に係る発明は、新規性を有さない。

文献1 (図3及び第207頁右欄第2-4段落) には、MKが平滑筋細胞の増殖を促進し、かつ血管系にも存在することが記載されている。しかしながら、この文献には、MKが血管再狭窄という特定の疾患において実際に、平滑筋細胞増殖の主要な原因となっていることについては記載も示唆もない。したがって、血管再狭窄におけるMKの阻害が、どのような結果をもたらすかについても、当業者は予測し得ない。

さらに、文献2には、MKとそのアゴニスト(agonist)作用を有するペプチド断片が、血管再狭窄において治療効果を有することが記載されている。これに対して、本願発明はMKの機能を阻害する化合物を有効成分としている。したがって、本願発明の裏付けについて疑問が生じる場合があり得る(第VIII欄参照)としても、本願発明を自明であるとするものではない。

よって、請求の範囲2, 3, 5に係る発明は、進歩性を有する。

請求の範囲1-6に係る発明は、産業上の利用可能性を有する。



## VII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付けについての意見を次に示す。

A. 以下の点において、本願発明の裏付けが不十分と判断されうる：

(1) 医薬組成物に係る、請求の範囲1-6に係る発明に関し、血管新生内膜について、MKノックアウトマウスと野生型マウスとを比較している。

一方で、第V欄で引用した文献2には、MK及びそのアゴニストが、血管再狭窄を治療することが、*in vivo*系でのカテーテル傷害実験により確認されたことが、その具体的な生理学的メカニズム(PAI-Iの活性化)と共に記載されている。

文献2の実験は直接的であり、間接的な手法によってしか確認されていない、本願発明のMK阻害による治療メカニズムそのものを否定しうるものである。したがって、MKの機能阻害と血管再狭窄治療の因果関係を、本願明細書は十分には裏付けていない。

(2) さらに、請求の範囲1-4及び6に係る発明について、「MKの機能を阻害する化合物」の実際の治療効果を確認した実施例等の具体的裏付けは、明細書に記載されていない。したがって、上記(1)にも記載のとおり、本願明細書にはMKの機能阻害と血管再狭窄治療の因果関係が十分記載されていない以上、「MKの機能を阻害する化合物」の治療効果についても、その裏付けが不十分であると判断されうる。

B. 以下の点において、本願発明は不明確であると判断される場合がある：

「MKの機能を阻害する化合物」がいかなる範囲の化合物を包含するかについて、明細書にはヘパリン、MK中和抗体、及びヒト・リユードカンが例示されているのみであり、他にどのような化合物が存在するかについて、当業者は直ちには判断できない。

EP



PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 M1-105PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/04550	国際出願日 (日.月.年) 24.08.99	優先日 (日.月.年) 24.08.98
出願人(氏名又は名称) 明治乳業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☒ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61K 45/00, A 61K 48/00, A 61K 31/70,  
C 12N 15/19

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61K 45/00, A 61K 48/00, A 61K 31/70,  
C 12N 15/19

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), Genbank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	OHYAMA, Y. et al., 'Isolation and identification of midkine and pleiotrophin in bovine follicular fluid' Mol. Cell Biol., 1994, Vol. 105, p. 203-208, 「Introduction」及び「Fig. 3」参照	1 - 6
X A	J P、8-27021, A (三井東圧株式会社), 30. 1月. 1996 (30. 01. 96), 請求の範囲、実施例 2 参照, ファミリーなし	1, 4, 6 2, 3, 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 11. 99

国際調査報告の発送日

24.11.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4 C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WANG, S., et al., 'Midkine exists in astrocytes in the early stage of cerebral infarction', Dev. Brain Res., March 1998, p.205-209, 全文参照	1 - 6
A	J P、8-73498, A (三井東圧株式会社), 19. 3月. 1996 (19. 03. 96), 全文参照, ファミリーなし	1 - 6
PA	WO, 99/16463, A1 (MEIJI MILK PRODUCTS CO., LTD.), 8. 4月. 1999 (08. 04. 99), 要約参照, ファミリーなし	1 - 6

EP

US

PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 M1-105PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JP99/04550	国際出願日 (日.月.年) 24.08.99	優先日 (日.月.年) 24.08.98	
出願人(氏名又は名称) 明治乳業株式会社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。  
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。  
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☒ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。  
☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
 第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし  
☐ 出願人は図を示さなかった。  
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A61K45/00, A61K48/00, A61K31/70,  
C12N15/19

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A61K45/00, A61K48/00, A61K31/70,  
C12N15/19

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), Genbank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	OHYAMA, Y. et al., 'Isolation and identification of midkine and pleiotrophin in bovine follicular fluid' Mol. Cell Biol., 1994, Vol. 105, p. 203-208, 「Introduction」及び「Fig. 3」参照	1 - 6
X A	JP, 8-27021, A (三井東圧株式会社), 30. 1月. 1996 (30. 01. 96), 請求の範囲、実施例2参照, ファミリーなし	1, 4, 6 2, 3, 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 11. 99

国際調査報告の発送日

24.11.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WANG, S., et al., 'Midkine exists in astrocytes in the early stage of cerebral infarction' Dev. Brain Res., March 1998, p.205-209, 全文参照	1 - 6
A	JP、8-73498, A (三井東圧株式会社), 19. 3月. 1996 (19. 03. 96), 全文参照, ファミリーなし	1 - 6
PA	WO, 99/16463, A1 (MEIJI MILK PRODUCTS CO., LTD.), 8. 4月. 1999 (08. 04. 99), 要約参照, ファミリーなし	1 - 6